

VALORACIÓ DE LA INTRODUCCIÓ D'UN PROTOCOL DIAGNÒSTIC-TERAPÈUTIC DE LA PANCREATITIS AGUDA FENT ESPECIAL ÈMFASI EN ELS MARCADORS PRECOÇOS DE GRAVETAT

Departament de Cirurgia / Universitat Autònoma de Barcelona

Autor: Anna Pallisera Lloveras

Director: Professor Vicenç Artigas Raventós

Treball de recerca 2011. Convocatòria juny 2011

INDEX

Introducció	1
Revisió i actualització bibliogràfica	2
Hipòtesis de treball	8
Objectiu del treball	9
Material i mètodes	10
Resultats	12
Discussió	26
Conclusions	29
Bibliografia	30

INTRODUCCIÓ

La pancreatitis aguda (PA) és una patologia gastrointestinal que ha incrementat la seva freqüència en els últims anys, especialment la d'etiologia biliar (1). Tanmateix, l'observació de la seva incidència en una població d'edat alta en la piràmide poblacional ha fet que paral·lelament la mortalitat d'aquesta patologia hagi augmentat especialment en aquest grup de pacients amb PA d'origen biliar. De totes les PA, d'un 10 a un 20% desenvoluparan complicacions severes amb fracàs orgànic i seran considerades com a PA greus (PAG) (2-5). La mortalitat dins aquest grup és d'un 15% fins a un 30% (3) en comparació amb el grup de les PA lleus, que presenten una mortalitat tan sols del 5% (4).

L'atenció, cada cop més freqüent, d'aquest tipus de patologia tant en els hospitals d'alta tecnologia com en les àrees de Malalts Crítics dels Hospitals Generals, com és el nostre cas, fa que es continuï buscant paràmetres útils per a classificar i ubicar adequadament aquets pacients, així com preveure el pronòstic i la gravetat de la PA.

REVISIÓ I ACTUALITZACIÓ DE LA BIBLIOGRAFIA

Després de sis dècades de progrés remarcable, l'habilitat per diagnosticar i determinar la gravetat de la PA són limitats i les intervencions més efectives pel seu tractament són bàsicament de suport i menys específiques sobre el pàncrees (6). Els punts més controvertits en el maneig de la PA són: a) la determinació de la gravetat; b) el tipus de nutrició; c) la necessitat de profilaxi antibiòtica i d) el tractament de la necrosi pancreàtica infectada (NPI) (7).

La determinació de factors pronòstics de gravetat és important per seleccionar el tractament inicial adequat (recomanació tipus A) (8) i identificar el grup de pacients que són tributaris de ser tractats en una unitat de cures intensives (UCI) amb la finalitat de racionalitzar els recursos assistencials d'aquests pacients (4).

Els criteris d'Atlanta, publicats el 1992, han sigut considerats el *gold standard* per la classificació de la gravetat de la PA, però han estat subjectes a posteriors revaloracions en articles recents (9-10). S'ha vist que la mortalitat està relacionada amb el fracàs orgànic, sobretot en els estadis precoços (11). La necrosi pancreàtica detectada per TAC no és considerada *per se* com a predictora de mortalitat. No obstant, la infecció d'aquesta necrosi si que es considera com una causa freqüent de mortalitat després de la primera setmana (4).

Avui en dia sabem que cap dels diferents factors definidors de la gravetat de la PA és ideal, i que això ha creat l'ús de diferents tests de valoració pronòstica per medir la seva severitat. Entre ells volem destacar els següents: a) The Acute Physiology, Age and Chronic Health Evaluation (Apache II) (4,7,9,12), b) Structured Interview of Reported Symptoms (SIRS) (7,9), c) els criteris de Ranson (4,7,9), d) un nou sistema de classificació anomenat BISAP (Blood urea nitrogen >25mg/dl; Impaired mental status,

Systemic inflammatory response syndrome, Age >60 years and Pleural effusions) (2,3); e) el sistema Harmless Actual Pancreatitis Score (HAPS) (13), en el que si el pacient no presenta peritonisme, presenta un hematòcrit normal i unes xifres de creatinèmia dins la normalitat en el moment de l'ingrés, el pacient presentarà una evolució lleu de la pancreatitis aguda en un 98% dels casos; i f) Índex de Severitat per TC (IST), basat en les complicacions locals i el percentatge de necrosi pancreàtica evidenciades en la tomografia (2,4,5,14,15). També hi ha descrits diferents factors de risc analítics com són: a) PCR elevada (4,12,16); b) Hematòcrit (Hto) elevat (5, 7, 11), c) Creatinina sèrica, un augment dels nivells de creatinèmia en les primeres 48h és pronòstic de necrosi (17), i d) altres descrits recentment com el pèptid activador de tripsinogen, hipertensió intrabdominal (>15), paràmetres de coagulació (7), la Interleukina (IL) 6 i la IL-8 (18).

Des del nostre punt de vista considerem que els més factibles per la seva facilitat d'avaluació són els criteris d'Apache II, els criteris de Ranson, l'IST, la PCR i l'Hto sèric a les primeres 24 hores i és per aquest motiu que han sigut els escollits pel desenvolupament del present treball de recerca.

La nutrició precoç és important donat que la PA és un estat hipercatabòlic. En les PA lleus es recomana (recomanació tipus A) l'inici de la ingesta a les 24-72h (7) amb una dieta tova, baixa en greixos (nivell evidència 1b) (19) i fins i tot segons alguns estudis randomitzats amb una dieta sòlida normal (nivell evidència 1b) (20). També s'ha de considerar la nutrició precoç en les PAG, mitjançant una nutrició enteral (recomanació tipus A) (7, 21). La controvèrsia actual està en la nutrició enteral naso-gàstrica versus la naso-jejunal, doncs hi ha estudis a favor de la nasojejunal (22) i altres en els que no s'evidencien diferències en quant a estada mitjana, disminució de la mortalitat ni necessitat d'intervenció quirúrgica (23,24).

La profilaxi antibiòtica no està recomanada en la PAG amb necrosi (Recomanació tipus A), sense evidència de benefici en la prevenció de la infecció, en la necessitat de cirurgia ni en la disminució de la mortalitat (25-30). Tot i així hi ha grups que la recomanen sistemàticament en aquest tipus de pacients, doncs sembla que si bé no disminueix la mortalitat, si que disminueix la taxa d'infecció, especialment en les fases precoces de l'evolució de la PA (8,31).

S'ha demostrat un augment de la incidència de la infecció fúngica en la PA per l'ús d'antibiòtics d'ampli espectre (31), així com també per l'hospitalització prolongada, les intervencions quirúrgiques i endoscòpiques, l'ús de nutrició parenteral total i la ventilació mecànica (32). Tot i així, el paper de la profilaxi antifúngica és controvertit (32,33).

En el curs natural de la malaltia, la infecció de la necrosi té lloc entre un 40-70% dels casos i tot i que fins ara el *gold standard* del seu tractament era la cirurgia (34), consistent en la neteja quirúrgica del focus d'infecció o abscess, actualment el millor tractament per la necrosi infectada no està clar (29,31,35-37). El desbridament està indicat en cas de NPI demostrada per la presència d'un cultiu positiu en una mostra obtinguda mitjançant punció aspiració amb agulla fina (PAAF) en pacients amb sepsis i/o hemocultius positius (recomanació tipus A). En el cas de necrosi estèril, només està indicat el desbridament en aquells pacients amb persistència del deteriorament general greu d'origen no aclarit després d'un tractament mèdic en règim d'UCI correcte (recomanació tipus A) (7,8,31,34-37).

La necrosectomia oberta, mitjançant laparotomia segueix essent una opció vigent (29). La base és un abordatge quirúrgic que exposi l'àrea pancreàtica i permeti un desbridament de tot el teixit necròtic desvitalitzat, sovint dissecant amb el dit per evitar lesionar teixit sa i que en els dies del postoperatori permeti l'eliminació dels residus

necròtics i dels exsudats retroperitoneals (38). S'ha d'explorar el sac menor, les *gotieres* paracòliques, la zona perirenal i retroduodenal, i rentar copiosament tota la cavitat abdominal amb suero salí tebi (7,29,31,36). Bàsicament hi ha 2 tècniques de necrosectomia oberta que difereixen en la manera que permeten la sortida dels detritus: a) taponament obert, en que la cavitat abdominal es cobreix amb apòsits no adherents i s'empaqueta, per permetre nous desbridaments cada 48 hores; b) rentat tancat continu del retroperitoni i de la transcavitat dels epiplons, col·locant dos o més drenatges des dels dos costats de l'abdomen, dirigits amb la punta cap a la cua del pàncrees i el colon descendent, permetent la instil·lació del rentat a través d'uns, mentre que el drenatge i la sortida del detritus és a través d'uns altres (38). Aquestes tècniques tenen una mortalitat d'un 12-40% (37,39), però en mans de cirurgians experts s'han descrit taxes de mortalitat inferiors al 15%. Com a complicacions s'han presentat fístules pancreàtiques, fístules entèriques, sagnat i infeccions fúngiques secundàries (31,38) amb una relació directament proporcional a les reintervencions. Això ha fet que la tendència actual sigui el maneig de la necrosectomia amb rentants tancats posteriors i reservar l'abdomen obert pels casos en els que és necessari un desbridament precoç (36,38).

Per tot això s'han buscat noves tècniques anomenades mínimament invasives com són: a) la necrosectomia endoscòpica, mitjançant una "perforació" controlada de l'estòmac o duodè per tal d'accedir a la necrosi organitzada. S'utilitza rutinàriament una ECOendoscòpia per visualitzar el bon lloc d'accés de la col·lecció i evitar la lesió de grans vasos i es deixa un pigtail per mantenir una irrigació contínua durant un o dos dies (40-43). Tot i que inicialment es creia que s'havien de realitzar necrosectomies endoscòpiques repetides cada un o dos dies amb irrigació contínua entre les sessions (42), sèries més recents suggereixen que s'ha d'aconseguir el major, si no tot, el desbridament necessari en 1 o 2 sessions (43). Com a complicacions destaquen el risc

de sagnat, la perforació i el pneumoperitoni, però és una bona tècnica per pacients amb alt risc quirúrgic i sobretot en pacients amb necrosi ben delimitada en zones al voltant del sac menor, de fàcil accés a través de l'estòmac o el duodè (39). b) La necrosectomia laparoscòpica, pot ser per via retrogàstrica i retrocòlica o a través de l'estòmac (38,39). Permet una bona neteja de les àrees necròtiques, arribant a les àrees inaccessibles per l'endoscop i pot ser utilitzada per determinar l'extensió de la malaltia, per irrigar i drenar la cavitat abdominal i per descomprimir el pàncrees (39,44). No obstant, requereix la inducció de pneumoperitoni, que pot tenir efectes adversos en pacients ja crítics i hemodinàmicament inestables. A més s'ha descrit un risc del 36% de transmissió de la infecció a través de la cavitat abdominal i risc de lesió intestinal amb aquest procediment (39). c) La necrosectomia retroperitoneal amb videoscòpia consisteix en l'accés de la necrosi ben delimitada directament amb un retroperitoneoscop a través d'una petita incisió sota la 12^a costella o mitjançant una dilatació intraoperatòria d'un drenatge col·locat prèviament guiat per TAC (38,39,45). Les taxes de sagnat, de risc de fístules i la mortalitat són menors que en el desbridament obert (46).

Com a alternativa a la cirurgia pel tractament de la NPI, existeix la possibilitat de col·locar percutàneament un sistema de drenatge guiat per TAC (PCD), que permeti el drenatge i fins i tot la combinació d'una irrigació agressiva i drenatge, sobretot en col·leccions ben delimitades, amb poc detritus pancreàtic. Com a inconvenients requereix una revisió constant del sistema de drenatge, donat que es pot tapar i presenta un risc elevat de fístules. Sovint el PCD s'utilitza combinat amb altres tècniques terapèutiques o com a primer pas per intentar retrassar el màxim possible la cirurgia. (37-39,46).

Existeix la controvèrsia de la possibilitat del maneig conservador de la NPI amb

antibioteràpia (35,36,47-49). En les sèries publicades s'ha demostrat que alguns pacients amb NPI, clínicament estables, poden ser tractats amb dosis prolongades d'antibiòtics amb bona penetrància pancreàtica com són l'imipenem i les fluoroquinolones (48). Així mateix, s'han demostrat efectius i segurs com per ser considerats el tractament inicial de la NPI i evitar la necrosectomia precoç (49).

Donat que el desbridament precoç de la NPI està associat a una alta mortalitat, en el context d'una PA greu, es recomana dur-lo a terme com a mínim 4 setmanes després de l'aparició dels símptomes, quan la col·lecció ja està correctament constituïda i la seva eliminació és relativament fàcil, amb una menor taxa de complicacions i mortalitat postoperatòria (nivell evidència 1b) (7,8,12,29,31,33-35,36,38,50).

HIPÒTESIS DE TREBALL

La pancreatitis aguda greu continua associada a un alt índex de complicacions i mortalitat. Existeixen paràmetres que poden predir precoçment la gravetat de la pancreatitis aguda i ajudar a proporcionar el tractament més eficient possible a cada pacient.

OBJECTIUS DEL TREBALL

Objectiu principal.- Anàlisi descriptiu de la valoració i el maneig de la PA greu en un hospital de segon nivell , després de la implantació d'un protocol diagnòstic –terapèutic.

Objectiu secundari.- Valoració de la utilitat dels diferents marcadors precoços (primeres 24 hores) per predir la gravetat, la necrosi pancreàtica i la mortalitat en pacients amb PA.

MATERIAL I MÈTODES

Es va fer un estudi prospectiu de Març de 2009 a Agost de 2010 en base als pacients atesos de forma consecutiva en un centre hospitalari de segon nivell amb diagnòstic de pancreatitis aguda

Els criteris d'inclusió van ser: un augment de les amilases tres vegades per sobre del valor normal, una clínica suggestiva i/o un TAC diagnòstic en cas de dubte.

Els criteris d'exclusió van ser aquells pacients que no complien els anterior ítems.

Es van utilitzar com a criteris pronòstic de referència per categoritzar les PA com a greus els criteris d'Atlanta (1992) (taula 1).

Els marcadors precoços predictius de gravetat utilitzats en les primeres 24hores van ser els criteris d'Apache II, Ranson, l'Índex de Severitat del TAC (IST), una Proteïna C reactiva (PCR) major de 120 mg/l i un hematòcrit major de 44% a l'ingrés.

Taula 1.- Criteris d'Atlanta (Atlanta International Symposium 1992)

Criteris d'Atlanta
Fallada orgànica
Shock (Pressió arterial sistèmica ≤ 90 mmHg)
Insuficiència respiratòria (Pressió Oxigen ≤ 60 mmHg)
Insuficiència renal (Creatinina > 2 mg/L després de rehidratar)
Hemorràgia digestiva > 500 cc/24 hores
i/o
Complicacions Locals
Necrosi
Abscessos
Pseudoquist
Signes pronòstics precoços
Ranson ≥ 3
Apache ≥ 8

Estudi Estadístic

Amb el conjunt de les dades recollides es va realitzar:

- a) un anàlisi estadístic descriptiu, presentant les dades contínues com a mitjanes i les dades categòriques com a proporcions.
- b) un anàlisi bivariàble entre els diferents marcadors precoços respecte a la gravetat, necrosi i mortalitat
- c) un estudi univariàble dels diferents marcadors precoços predictius de gravetat respecte a la mortalitat, el risc d'intervenció quirúrgica i el risc d'ingrés a la UCI
- d) un estudi multivariàble dels factors coincidents predictius d'ingrés a la UCI. No es va realitzar estudi multivariàble respecte a mortalitat i a intervenció quirúrgica, donat que el nombre de pacients en cada un dels grups era molt petit.
- e) un càlcul de sensibilitat, especificitat i valors predictius dels diferents marcadors precoços predictius de gravetat.

L'anàlisi estadístic es va dur a terme amb el programa SPSS versió 19.0, utilitzant la Chi-quadrada i Test de Fisher per l'anàlisi de variables qualitatives i la U-Mann Whitney i la T d'Student per les dades quantitatives.

RESULTATS

a) Descriptiu de les característiques dels pacients.-

Els registres d'un total de 130 pacients varen ser recollits de forma prospectiva al llarg de 17 mesos. L'edat dels pacients oscil.lava entre 27 i 94 anys amb una edad mitjana de 63 anys. Un 60% van ser homes i un 40% dones. L'etiologia de la PA més freqüent va ser la litiasi biliar (68%), mentre que l'enolisme va representar tan sols un 18% dels pacients amb pancreatitis aguda, les causes del 14% restant van ser variades: per pancreatitis greu postCPRE, per hipertrigliceridèmia i un grup de pacients en els que no es va poder conèixer la causa.

Segons els criteris d'Atlanta 29 (22.3%) dels casos van ser greus.

L'estada mitjana va ser de 9 dies (1-80 dies), essent de 9 dies \pm 5 per les PA lleus (donat que s'aprofitava per realitzar la colecistectomia durant el mateix ingrés) i de 21 \pm 19 dies en les PAG ($p < 0.001$).

Dels 130 pacients, 15 (11.6%) van requerir ingrés a la UCI i 12 (9,2%) van presentar necrosi. Només 5 (3.9%) van requerir cirurgia i van ser èxits 4 (3%) pacients, tots ells del grup de les PAG, representant el 10.3% i el 17,2 % d'aquest grup, respectivament (Taula 2).

Taula 2.- Característiques dels pacients inclosos a l'estudi

Característiques	n (%)
Edat mitjana \pm DS (min,màx)	63 \pm 19 (27-94)
Gènere	
Masculí	78 (60%)
Femení	52 (40%)
Etiologia	
Biliar	88 (68%)
Enòlica	24 (18%)
Altres (CPRE, Hipertrigliceridèmia, idiopàtica)	18 (14%)
Pancreatitis agudes greus (Atlanta*)	29 (22.3%)
Dies estada (min, màx)	9 (1-80)
PA lleus	9 \pm 5
PA greus	21 \pm 19
UCI	15 (11.6%)
Necrosi	12 (9.2%)
Intervenció quirúrgica	5 (3.9%)
PA lleus	0
PA greus	5 (10.3%)
Èxitus	4 (3%)
PA lleus	0
PA greus	4 (17,2%)
Total	130 pacients

* International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, 11-13 Sept 1992

Descripció dels casos de PA greu:

a) Casos Operats (Taula 3)

Cas 1 intervingut.- Pacient al que es va realitzar CPRE per colangitis aguda, que com a complicació va presentar una PAG. El pacient va presentar sepsis refractària al tractament mèdic, hemocultius positius, fracàs orgànic i augment de la pressió intraabdominal, pel que es va indicar cirurgia al 2n dia, objectivant-se una necrosi infectada. Es va realitzar una necrosectomia i rentat dels detritus i es va deixar l'abdomen obert per nova revisió en les següents 24-48 hores, però el pacient va ser èxitus el 3r dia.

Cas 2 intervingut.- Pacient amb PAG que a les 24 hores de l'ingrés va presentar hipotensió mantinguda refractària a la reposició de líquids, juntament amb acidosi metabòlica. Es va realitzar TAC abdominal que va evidenciar pancreatitis

necrohemorràgica > 50% i neumatosi intestinal amb aire en el sistema porta. Durant la intervenció es va objectivar isquèmia intestinal massiva essent èxitus a les poques hores postintervenció.

Cas 3 intervingut.- Pacient amb PAG amb oligoanúria des de les primeres hores del seu ingrés amb necessitat de suport inotrópic i ventilació assistida, amb sepsis i hemocultiu positiu, sense resposta al tractament mèdic el 2n dia de l'ingrés i es va intervindre evidenciant-se una necrosi pancreàtica infectada (cultiu +). Es va fer necrosectomia i es va deixar abdomen obert per noves revisions quirúrgiques. La primera va ser a les 24 hores per sagnat abdominal amb repercussió hemodinàmica, requerint rentats i hemostàsia difusa. La segona va ser el 8è dia de la primera per nova revisió, objectivant-se progressió de la necrosi i es va realitzar nou desbridament i necrosectomia. El pacient va presentar una evolució tòrpida amb persistència de sepsis, hemocultius positius i TAC amb augment de col·leccions. Es va reintervenir als 15 dies evidenciant-se perforació de colon transvers, líquid ascític contaminat i es van realitzar rentats, exteriorització de la fístula colònica amb una sonda de Petzer i una ileostomia terminal. El pacient va presentar una evolució favorable, però per nova crisi de sagnat difús pels drenatges, va requerir nova reintervenció als 20 dies i es va evidenciar necrosi i hematoma retroperitoneals que es van desbridar i es va optar pel sistema de drenatge continu amb abdomen tancat. L'evolució posterior va ser lenta però bona.

Cas 4 intervingut.- Pacient amb PAG que el 5è dia de l'ingrés inicia amb episodis febrils evolucionant a sepsis i hemocultius positius pel que es va decidir intervenció quirúrgica el 6è dia. Durant la intervenció es va objectivar colangitis supurada i un gran flegmó pancreàtic amb col·leccions peripancrètiques. Es va dur a terme una colecistectomia i coledocotomia, amb toilette coledocal, àmplia exèresis d'esfacels i tancament i rentats continus amb una bona evolució posterior.

Cas 5 intervingut.- Pacient amb PAG que als 35 dies de l'ingrés va presentar abscessos pancreàtics amb una PAAF positiva, presentant una fístula colònica espontània i abscessos abdominals. Es va fer desbridament dels abscessos i una hemicolectomia dreta amb bona evolució.

Taula 3.- Pacients amb PAG en els que es va requerir intervenció quirúrgica

Causa IQ	Moment	Troballes IQ	Tipus IQ	Èxitus
1.- FMO + shock sèptic + hemocultiu + Colangitis (CPRE)	48h	Necrosi infectada	Necrosectomia + Abdomen obert	3r dia
2.- Hipotensió mantinguda Necrosi en TAC	24h	Isquemia mesenterica massiva	Laparotomia exploradora	2n dia
3.- FMO + sepsis + hemocultius +	48h	Necrosi pancreàtica Infectada	Necrosectomia + abdomen obert	NO
4.- Sepsis i hemocultius +	6 d	Colangitis supurada Flegmó pancreàtic	Cole+coledoco Exèresis esfacels Tancament i rentats	NO
5.- Abscessos peripaneàtics i PAAF +	35d	Abscessos abdominals i fístula colònica	Desbridament abscessos Hemicolectomia	NO

b) Casos no operats (Taula 4)

Cas 1 no intervingut.- Pacient amb quadre de pancreatitis aguda greu amb dolor no controlable amb analgesia habitual, oligúria i disminució de la saturació. Es va realitzar TAC abdominal a les 24 hores que informava de pancreatitis aguda greu amb col.leccions i vessament pleural esquerre. El pacient va ingressar a la UCI on va requerir drogues vasoactives per mantenir la diuresi i nutrició parenteral. El pacient va restar afebril i no va requerir antibioteràpia. Es va realitzar un TAC abdominal de control als 5 dies que no mostrava canvis respecte al previ. El pacient va presentar una milloria del dolor abdominal i de la funció renal i respiratòria i va ser donat d'alta a planta el 7è dia.

El 10è dia es va iniciar dieta oral que va ser tolerada podent retirar la nutrició parenteral. Va ser donat d'alta a planta el 17è dia de l'ingrés.

Cas 2 no intervingut.- Pacient amb quadre de pancreatitis aguda que ingressa a la planta però per mala evolució (dolor no controlat, oligoanúria i hemoconcentració, leucocitosi i insuficiència renal en l'analítica) durant les primeres hores de l'ingrés es trallada a UCI. Es va realitzar TAC que informava de pancreatitis greu sense col·leccions ni signes de sobreinfecció. A pesar de l'aport hídric va persistir el deteriorament de la funció renal que va requerir drogues vasoactives. El pacient presentava peristaltisme pel que es va iniciar nutrició enteral amb sonda nasojunal. El pacient va evolucionar favorablement, aconseguint el control del dolor i millorant la funció renal el 9è dia de l'ingrés. Es va iniciar dieta oral que va ser tolerada, es va retirar la nutrició enteral i va poder ser alta al 18è dia de l'ingrés.

Cas 3 no intervingut.- Pacient amb quadre de pancreatitis aguda que les 48 hores de l'ingrés va presentar deteriorament de la funció renal amb oligúria i ili paralític. Es va realitzar un TAC abdominal que va informar de pancreatitis aguda greu i dilatació de nanses de budell prim fins a cec. Es va iniciar nutrició parenteral i es va col·locar SNG que va ser molt productiva. El pacient va millorar la funció renal amb hidratació forçada i diurètics i va iniciar peristaltisme. Es va iniciar dieta oral el 17è dia que va ser tolerada i donada la bona evolució va ser donat d'alta el 22è dia.

Cas 4 no intervingut.- Pacient amb pancreatitis aguda que a l'exploració abdominal presentava sensació de massa i empastament a epigastri. Es va realitzar un TAC abdominal que va evidenciar pancreatitis aguda greu amb imatge en el porcés uncinat del pàncrees que podria a correspondre a necrosis vs pseudoquist, col·leccions peripancreàtiques i trabeculació de la grassa. El pacient estava afebril pel que no es va iniciar antibioteràpia. Es va iniciar dieta oral que no va ser tolerada pel que es va iniciar

nutrició parenteral. El pacient va presentar oligúria que es va corregir amb hiperhidratació i diurètics. Es va realitzar un nou TAC de control als 13 dies que va informar de pancreatitis en evolució amb milloria de les col·leccions peripancreàtiques. Es va iniciar dieta oral que va ser tolerada, retirant NPT i va ser donat d'alta als 26 dies de l'ingrés.

Cas 5 no intervingut.- Pacient amb quadre de pancreatitis aguda greu que des de l'ingrés va presentar febre amb hemocultius negatius. Es va realitzar TAC abdominal que va evidenciar pancreatitis aguda greu amb necrosis, líquid lliure abdominal i vessament pleural esquerre. El pacient presenta taquipnea i disminució de la saturació pel que requereix ingrés a la UCI. El pacient presenta bona evolució, millora de l'exploració abdominal i milloria de la clínica respiratòria amb la millora del quadre abdominal i els balanços negatius. S'inicia nutrició enteral nasोजejunal en el moment que el pacient presenta peristaltisme. Al 6è dia és donat d'alta a la planta de cirurgia. S'inicia dieta, que és tolerada, es retira la nutrició enteral i és donat d'alta al 15è dia des de l'ingrés.

Cas 6 no intervingut.- Pacient que ingressa amb quadre de pancreatitis aguda greu i febre amb hemocultius positius. Es va realitzar un TAC abdominal que demostrava pancreatitis aguda amb col·leccions peripancreàtiques suggestives de sobreinfecció. Donat que era una pacient amb un alt risc quirúrgic es va decidir antibioteràpia i nutrició parenteral. La pacient va presentar bona evolució, retirant-se l'antibioteràpia el 7è dia no tornant a aparèixer la febre. Es va realitzar un nou TAC de control als 15 dies observant-se franca millora de les col·leccions. Es va iniciar dieta oral que va ser tolerada i es va retirar la NPT. Donada la bona evolució la pacient va ser donada d'alta als 28 dies de l'ingrés

Taula 4.- Pacients amb PAG en els que no es va requerir intervenció quirúrgica

Clínica	TAC	UCI	Tracament	Alta
1.- PAG + dolor no controlat + oligúria + insuficiència respiratòria	Col.leccions peripancreàtiques Vessament pleural esquerre	si	Drogues vasoactives NPT No ATB	17 dies
2.- PAG + dolor no controlat + oligoanúria	Necrosi > 50% No col.leccions	si	Drogues vasoactives NE nasojunal	18 dies
3.- PAG + oligúria + paralític	iliDil.latació budell prim Necrosi > 50%	no	SNG NPT	22 dies
4.- PAG + sensació massa i empasament epigastri	Necrosi vs pseudoquist procés uncinat Col.leccions	no	NPT No ATB	26 dies
5.- PAG + febre hemocultius negatius desaturació	+Necrosi 30% +Líquid lliure Vessament pleural esquerre	si	NE nasojunal No ATB	15 dies
6.- PAG + febre hemocultius positius	+Col.leccions peripancreàtiques	no	NPT Antibioteràpia	28 dies

Descriptiu de la mortalitat

Al valorar la mortalitat de 4 pacients de la serie tots ells pertanyien al grup de les PAG, 2 pacients van ser èxits postoperatoris, un després d'una cirurgia en la que es va comprovar una isquèmia intestinal massiva amb persistència de la fallida multiorgànica i l'altre com a complicació d'una colangitis sèptica greu. Tanmateix, 2 pacients van ser èxits de forma precoç a les primeres hores de l'ingrés; el primer va ser fulminant a les 6 hores, realitzant-se necròpsia i evidenciant-se una pancreatitis necrohemorràgica i el segon en el context d'una broncoaspiració massiva.

Característiques dels pacients d'acord els marcadors de gravetat de la malaltia

En base als criteris d'Atlanta, en el nostre estudi vam tenir 29 pacients (22.3%) greus i 101 (77.7%) de lleus. Segons els marcadors precoços de gravetat que vam analitzar un 40% van ser considerats greus segons l'Apache II, un 12% segons els criteris de Ranson i un 22.3% segons l'Índex de Severitat del TAC. En un 63% de pacients no vam realitzar TAC dins les primeres 24 hores, donat que en la nostra guia clínica el TAC precoç només està indicat en cas de dubtes diagnòstiques o mala evolució inicial per descartar complicacions. Segons la PCR (≥ 120 mg/l) un 16% es van etiquetar de greus i segons Hto ($\geq 44\%$) es van considerar greus un 18% (Taula 5).

Taula 5.- Característiques dels pacients d'acord els marcadors de gravetat de la malaltia

Marcadors de severitat	n(%)
Atlanta	
Lleu	101 (77.7%)
Greu	29 (22.3%)
Apache II	
< 8	78 (60%)
≥ 8	52 (40%)
Ranson	
< 3	114 (88%)
≥ 3	16 (12%)
IST	
no realitzat	82 (63.1%)
< 3	19 (14.6%)
≥ 3	29 (22.3%)
PCR	
< 120mg/l	109 (84%)
≥ 120 mg/l	21 (16%)
Hto sèric ingrés	
< 44%	80 (62%)
≥ 44	50 (38%)

b) Anàlisi bivariàble dels marcadors pronòstics amb les variables gravetat, necrosi i mortalitat.-

En l'anàlisi bivariàble dels marcadors pronòstics amb les variables de gravetat, necrosi i mortalitat vam veure que un 28% dels pacients amb criteris d'Apache II greu van ser realment greus segons els criteris d'Atlanta, un 9.6% van presentar necrosi i un 5.8% van ser èxits.

Un 25% dels pacients amb criteris de Ranson greu van ser realment greus, un 6.3% van presentar necrosi i un 6.3% van ser èxits.


Un 68% dels pacients catalogats com greus segons l'IST van ser greus segons els criteris d'Atlanta, un 41.3% van presentar necrosi i 6.9% van ser èxits.

Un 47.6% de pacients amb una PCR $\geq 120\text{mg/l}$ van ser realment PAG, un 23.8% van presentar necrosi i un 4.7% van ser èxits.

Un 26% dels pacients amb un hematòcrit $\geq 44\%$ van ser greus, un 12% van presentar necrosi i un 8% van ser èxits (taula 6).

Taula 6.- Anàlisi bivariàble dels marcadors pronòstics i les variables de gravetat, necrosi i mortalitat.

	n	% Gravat (Atlanta)	% Necrosi	% Mortalitat
Apache II				
< 8	78	18%	8.9%	1.3%
≥ 8	52	28,8%	9.6%	5.8%
Ranson				
< 3	114	22%	9.6%	2.6%
≥ 3	16	25%	6.3%	6.3%
IST no realitzat				
< 3	82			1.2%
	19	21%	0	5.3%
≥ 3	29	68%	41.3%	6.9%
PCR				
< 120	109	17.4%	6.4%	2.7%
≥ 120	21	47.6%	23.8%	4.7%
Hto				
< 44%	80	20%	7.5%	0
≥ 44%	50	26%	12%	8%



p<0.05

c) Anàlisi univariable dels factors predictors de gravetat respecte a la mortalitat, el risc d'intervenció quirúrgica i el risc d'ingrés a la UCI.-

En l'anàlisi univariable dels factor predictors de gravetat, l'edat i el sexe respecte la mortalitat s'ha vist una diferència entre els pacients que han sobreviscut i els que no per l'edat i per presentar un hematòcrit $\geq 44\%$ en les primeres 24 hores amb significància estadística (taula 7).

Entre el grup de pacients intervinguts i els no intervinguts no hi ha hagut diferències estadísticament significatives per l'edat, el sexe i els marcadors precoços de gravetat (taula 8).

Entre el grup de pacients ingressats a la UCI i els que no, hi ha hagut diferències estadísticament significatives segons l'Apache II i el Ranson que presentaven els pacients en les primeres 24 hores i quasi significatiu segons el nivell de la PCR (taula 9).

Taula 7. Anàlisi univariable respecte a mortalitat

		EXITUS		
		NO (n= 126)	SI (n= 4)	P
Edat		62,6 \pm 19,3	73,75 \pm 3,8	0,002
Sexe	Dones	40,5%	25%	0,649
	Homes	59,5%	75%	
Apache ≥ 8		38,9%	75%	0,301
Ranson ≥ 3		11,9%	25%	0,414
IST ≥ 3		59,1%	66,7%	1,000
PCR ≥ 120		17,5%	25%	0,546
Hematòcrit $\geq 44\%$		36,5%	100%	0,020

Taula 8.- Anàlisi univariable respecte el risc d'intervenció quirúrgica

		INTERVENCIÓ QUIRÚRGICA		
		NO (n=125)	SI (n= 5)	P
Edat		62,78±19,2	67±18,6	0,644
Sexe				
	Dones	40%	40%	1,000
	Homes	60%	60%	
Apache ≥ 8		38,4%	80%	0,157
Ranson ≥ 3		12%	20%	0,487
IST ≥ 3		58,1%	75%	0,638
PCR ≥ 120		16,8%	40%	0,214
Hematòcrit ≥ 44%		36,8%	80%	0,072

Taula 9.- Anàlisi univariable respecte el risc d'ingrés a UCI

		INGRÉS A UCI		
		NO (n=125)	SI (n= 5)	P
Edat		62,49±19,3	65'94±18,3	0,490
Sexe				
	Dones	41,6%	29,4%	0,339
	Homes	58,4%	70,6%	
Apache ≥ 8		35,4%	70,6%	0,006
Ranson ≥ 3		9,7%	29,4%	0,037
IST ≥ 3		55,9%	69,2%	0,404
PCR ≥ 120		15%	35,3%	0,080
Hematòcrit ≥ 44%		36,3%	52,9%	0,188

c) Anàlisi multivariable dels factors coincidents predictius d'ingrés a la UCI.-

Donat que l'únic grup que tenia prou casos com per realitzar un estudi multivariable va ser el grup de pacients ingressats a la UCI, es va realitzar un model de regressió logística calculant la odds ratio, amb els factors predictors que havien presentat una $p > 0,1$ en l'estudi univariable (taula 10).

Taula 10.- Factors predictors independents d'ingrés a UCI en els pacients amb pancreatitis aguda. Model de regressió logística.

FACTOR	OR	IC95% (OR)	P
Apache			
< 8	1		
≥ 8	3,422	1'069-10,954	0.038
Ranson			
< 3	1		
≥ 3	2,489	0,68-9,109	0,168
PCR			
< 120	1		
≥ 120	2,656	0,818-8,621	0,104

e) Anàlisi de validesa dels marcadors precoços predictius de gravetat.-

En quant a l'anàlisi de la validesa dels marcadors predictius, els criteris de Ranson van presentar una especificitat de 88% per la gravetat i un 87 % per la necrosi. La PCR va ser la més específica respecte la gravetat, amb un 99% i la necrosi (94%). L'IST va tenir una sensibilitat del 83% per la gravetat i del 100% per la necrosi. L'hematòcrit va presentar una sensibilitat del 100% per la mortalitat i l'Apache d'un 75%. Els criteris de Ranson i la PCR van seguir essent els més específics amb un 88% i un 84% respectivament (Taula 11).

Taula 11.- Sensibilitat, Especificitat, VPP i VPN dels diferents marcadors precoços de gravetat

	SENSIBILITAT	ESPECIFICITAT	VPP	VPN
	T	T		
GRAVETAT				
Apache II	51%	63%	28%	82%
Ranson	14%	88%	25%	78%
IST	83%	63%	69%	79%
PCR	65%	99%	90%	91%
Hto	45%	63%	26%	80%
NECROSI				
Apache II	42%	60%	9.6%	91%
Ranson	8.3%	87%	6.2%	90%
IST	100%	72%	41%	100%
PCR	41%	94%	24%	94%
Hto	50%	62%	12%	93%
MORTALITAT				
Apache II	75%	61%	5.7%	99%
Ranson	25%	88%	6.3%	97%
IST	66%	40%	6.9%	95%
PCR	25%	84%	4.7%	97%
Hto	100%	63%	8%	100%

DISCUSSIÓ

En aquest estudi trobem que en el nostre servei hospitalari hi ha una alta freqüència de la malaltia, mantenint-se el percentatge de pacients amb pancreatitis aguda greu segons el descrit en la literatura, així com també el percentatge més alt d'etiologia biliar i l'edat mitjana superior als 60 anys d'edat. La mortalitat obtinguda també és comparable a la descrita en la literatura, ja que tots ells corresponien al grup de les pancreatitis greus, representat-ne un 10%.

Quan analitzem els marcadors precoços pronòstics de gravetat, comparant-los amb els criteris d'Atlanta, s'observa que mitjançant els criteris d'Apache II classifiquem com a greus més pacients del que realment són segurament degut a què una part important de la seva puntuació és l'edat del pacient, i donat l'edat mitjana elevada dels nostres pacients sobreestadifiquem la malaltia. En quant als Criteris de Ranson és al contrari, infravaloren la malaltia en les primeres 24 hores. Els temps òptim per a realitzar l'estudi per TAC és després de les 48 hores d'haver-se iniciat la clínica, però en alguns dels nostres pacients es va realitzar abans per mala evolució o dubtes diagnòstics i s'ha observat que és estadísticament significatiu com a predictor de gravetat, en les primeres 24 hores en aquests casos, donat que un dels ítems dels criteris d'Atlanta són les complicacions locals. La PCR també és estadísticament significativa, tot i que en alguns casos els seus valors no augmenten fins més enllà de les 24 hores i algunes pancreatitis greus ens poden passar inadvertides. L'hematòcrit superior a 44% no ha sigut tampoc un bon predictor de gravetat.

Com es senyala en alguns estudis (5) la classificació d'Apache II a l'ingrés no és fiable per diagnosticar necrosis pancreàtica, ni ho és en el nostre cas tampoc els criteris de Ranson ni l'Hematòcrit. El millor mètode per reconèixer la necrosi pancreàtica és el

TAC abdominal, amb el que l'Índex de Severitat del TAC és un bon predictor (dins les primeres 24 hores només en aquells pacients amb mala evolució o dubtes) i en el nostre estudi també ho ha resultat ser la PCR > 120 mg/l.

Respecte a la mortalitat hi ha hagut una bona correlació estadísticament significativa amb l'hematòcrit > 44% en les primeres 24 hores, així com també amb l'edat, donat que la disminució de la reserva fisiològica de la gent d'edat avançada els fa més susceptibles a aquesta i a qualsevol malaltia.

No hem trobat cap marcador pronòstic que pogués predir la necessitat de cirurgia que tindrien els nostres pacients d'entrada i si que s'ha obtingut correlació estadísticament significativa entre el requeriment d'ingrés a la UCI amb els criteris d'Apache II, Ranson i una correlació bastant important amb la PCR > 120. Això ve donat, perquè són els criteris que en el nostre protocol utilitzem com a indicadors de possible requeriment de vigilància i cures intensives. Quan apliquem el model de regressió logística entre aquests tres factors predictor independents, el que segueix conservant la significància estadística és l'Apache II.

En l'anàlisi de validesa dels marcadors precoços dels nostres resultats hem observat una sensibilitat i especificitat no gaire altes de l'Apache II respecte a predir la mortalitat, la necrosi i la mortalitat. El Ranson és poc sensible pels tres ítems, fet que no es correspon amb la literatura segurament perquè en el nostre estudi només es contempla el Ranson en les primeres 24hores, mentre que la seva sensibilitat i especificitat són més acurades en la predicció de fallada orgànica més enllà de les 48 hores (2).

Tots els marcadors precoços tenen un valor predictiu positiu molt baixos per la necrosi i la mortalitat, donat que tenim pocs casos de pacients amb necrosi o que hagin sigut èxits, i presenten valors predictius negatius molt alts.

En conclusió, en el nostre cas l'hematòcrit de > 44% ha sigut significatiu en quant a la

possible predicció de mortalitat mentre que la resta d'ítems, tots ells presenten limitacions a l'hora de predir gravetat o possibles complicacions, sobretot durant les primeres 24 hores. La búsqueda de factor predictors precoços ha de continuar i s'hauria de basar en la comprensió del mecanisme fisiopatològic de la pancreatitis aguda, tenint en compte factors de risc predisponents i identificant els biomarcadors que activen aquests mecanismes, per intentar obtenir una predicció més acurada i precisa.

CONCLUSIONS

1. Es confirma que les pancreatitis classificades com a greus són les que han tingut més complicacions i mortalitat.
2. De entre els factors predictius analitzats en el nostre estudi, els criteris de Ranson i la PCR en les primeres 24 hores són els més específics respecte a gravetat, necrosi i mortalitat, però són pocs sensibles.
3. L'IST és l'índex més sensible per gravetat i necrosi, però la seva sensibilitat disminueix en la predicció de mortalitat.
4. L'hematòcrit és el més sensible per predir la mortalitat
5. La proporció de necrosi, d'ingrés a UCI i de mortalitat obtingudes en la serie estudiada en el nostre entorn són similars als descrits en la literatura

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Yadav D, Lowenfels AB. Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis: a systematic review. *Pancreas* 2006;33:323-330
- 2.- Papachristou GI, Muddana V, Yadav D, et al. Comparison of BISAP, Ranson's, Apache II and CTSI Scores in predicting organ failure, complications and mortality in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 435-441
- 3.- Shailendra C, Forsmark CE. The difficulty in predicting outcome in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2010;105:443-445
- 4.- Gravante G, Gracea G, Ong SL, et al. Prediction of mortality in acute pancreatitis: a systematic review of the published evidence. *Pancreatol* 2009;9:601-614
- 5.- Lujano LA, Pérez JL, Duran EG, Serralde AE. Correlación entre criterios clínicos, bioquímicos y tomográficos para evaluar la gravedad de la pancreatitis aguda. *Rev Esp Enferm Dig* 2010;102(6):376-380
- 6.- Pannala R, Kidd M, Modlin IM. Acute Pancreatitis. A Historical perspective. *Pancreas* 2009;38:355-366
- 7.- Talukdar R, Vege SS. Recent developments in acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:S3-S9
- 8.- Pezzilli R, Zerbi A, Di Carlo V, et al. Practical guidelines for acute pancreatitis. *Pancreatol* 2010;10(5):523-53
- 9.- Banks PA, Freeman ML. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2379-2400
- 10.- Bollen TL, van Santvoort HC, Besselink MG, et al. The Atlanta Classification of acute pancreatitis revisited. *Br J Surg* 2008;95:6-21
- 11.- Poves I, Fabregat J, García Borobia FJ, et al. Early onset of organ failure is the best predictor of mortality in acute pancreatitis. *Rev Esp Enf Dig* 2004;96(10):705-713
- 12.- Hirota M, Takada T, Kawarada Y, et al. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: severity assessment of acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006;13:33-41
- 13.- Lankisch PG, Weber-Dany B, Hebel K, et al. The harmless acute pancreatitis score: a clinical algorithm for rapid initial stratification of nonsevere disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:702-705
- 14.- Retiz S, Slam K, Lowell W, et al. Biliary, pancreatic and hepatic imaging for the general surgeon. *Surg Clin N Am* 2011;91:59-92
- 15.- Heiss P, Bruennler T, Salzberger B, et al. Severe acute pancreatitis requiring

drainage therapy: findings on computed tomography as predictor of patient outcome. *Pancreatology* 2010;10:726-733

16.-Betancour P, Villagr  D, Jorquera N, et al. Determinaci n de Prote na C Reactiva como predictor de severidad en Pancreatitis Aguda. *Revista Anacem* 2009;3(2):37-40

17.- Lankisch PG, Weber-Dany B, Maisonneuve P, Lowenfels A. High Serum Creatinine in Acute Pancreatitis : a marker for pancreatic necrosis? *Am J Gastroenterol* 2010;105(5):1196-1200

18.- Aoun E, Chen J, Reinghard D, et al. Diagnostic accuracy of Interleukin-6 and Interleukin-8 in predicting severe acute pancreatitis : a meta-analysis. *Pancreatology* 2009;9(6):777-85

19.- Jacobson BC, Vander Vliet MB, Hughes MD, et al. A prospective, randomized trial of clear liquids versus low-fat solid diet as the initial meal in mild acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5(8):946-51

20.- Moraes JM, Felga GE, Chebli LA, et al. A full solid diet as the initial meal in mild acute pancreatitis is safe and results in a shorter length of hospitalisation: results from a prospective, randomized, controlled, double-blind clinical trial. *J Clin Gastroenterol* 2010;44(7):517-22

21.- Al-omran M, Albani ZH, Tashkand MF, Al-Ansay LD. Enteral nutrition versus parenteral nutrition for acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;20 (1): CD002837

22.- Hegazi R, Raina A, Graham T, et al. Early jejunal feeding initiation and clinical outcomes in patients with severe acute pancreatitis. *J Parenter Enteral Nutr* 2011;35(1):91-6

23.- Eatock FC, Chong P, Menezes N, et al. A randomized study of early nasogastric versus nasojejunal feeding in severe acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2005;100:432-439

24.- Kumar A, Singh N, Prakash S, et al. Early enteral nutrition in severe acute pancreatitis: a prospective randomized controlled trial comparing nasojejunal and nasogastric routes. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:431-434

25.- Bai Y, Gao J, Zou DW, Li ZS. Prophylactic antibiotic cannot reduce infected pancreatic necrosis and mortality in acute necrotizing pancreatitis: evidence from a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2008;103(1):104-10

26.- Garcia-Brassa A, Borobia FG, Pallares R, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ciprofloxacin prophylaxis in patients with acute necrotizing pancreatitis. *J Gastrointest Surg* 2009;13:768-774

27.- Xue P, Deng LH, Zhang ZD, et al. Effect of antibiotic prophylaxis on acute necrotizing pancreatitis: results of a randomized controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24(5):736-42

- 28.- Villatoro E, Mulla E, Larvin M. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis Cochrane Database Syst Rev 2010;12(5):CD002941
- 29.- Zyromski NJ. Necrotizing Pancreatitis 2010. An Unfinished Odyssey. Ann Surg 2010;251(5):794-5
- 30.- De Waele JJ. Use of antibiotics in severe acute pancreatitis. Expert Rev Anti Infect Ther 2010;8(3):317-24
- 31.- Doctor N, Philip S, Gandhi V, et al. Analysis of the delayed approach to the management of infected pancreatic necrosis. W J Gastroenterol 2011;17(3):366-371
- 32.- Kochhar R, Noor MT, Wig J. Fungal infections in severe acute pancreatitis. J Gastroenterol Hepatol 2011. "Accepted article"; doi:10.1111/j.1440-1746.2011.06685.x
- 33.- Heinrich S, Shafer M, Rousson V, et al. Evidence-based treatment of acute pancreatitis: a look at established paradigms. Ann Surg 2006;243:154-168
- 34.- Büchler MW, Gloor B, Müller CA, et al. Acute necrotizing pancreatitis: treatment strategy according to the status of infection. Ann Surg 2000;232(5):619-626
- 35.- Amano H, Takada T, Isaji S, et al. Therapeutic intervention and surgery of acute pancreatitis. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2010;17(1):53-9
- 36.- Lankisch PG. Treatment of acute pancreatitis: an attempted historical review. Pancreatology 2010;10:134-141
- 37.- Van Baal MC, Van Santvoort HC, Bollen TL, et al. Systematic review of percutaneous catheter drainage as primary treatment for necrotizing pancreatitis. British Journal of Surgery 2011;98:18-27
- 38.- Fernández-Cruz L, Lozano-Salazar R, Olvera C, et al. Pancreatitis aguda grave: alternativas terapéuticas. Cir Esp 2006;80(2):64-71
- 39.- Navaneethan U, Vege SS, Chari ST, et al. Minimally invasive techniques in pancreatic necrosis. Pancreas 2009;38(8):867-75
- 40.- Friedland S, Kaltenbach T, Sugimoto M, et al. Endoscopic necrosectomy of organized pancreatic necrosis: a currently practiced NOTES procedure. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2009;16(3):266-9
- 41.- Boland B, Colquhoun S, Menon V, et al. Current surgical management of infected pancreatic necroses. Am Surg 2010;76(10):1096-9
- 42.- Seewald S, Groth S, Omar S et al. Aggressive endoscopic therapy for pancreatic necrosis and pancreatic abscess: a new safe and effective treatment algorithm. Gastrointest Endosc 2005;62:92-100

- 43.- Wehrmann T, Martchenko K, Riphaus A. Dual acces endoscopic necrosectomy of infected pancreatic necrosis: a case report. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22(2):237-
- 44.- Zhu JF, Fan XH, Zhang XH. Laparoscopic treatment of severe acute pancreatitis. *Surg Endosc* 2001;15(2):146-8
- 45.- Horvath K, Freeny P, Escallon J, et al. Safety and efficacy of videoassisted retroperitoneal debridement for infected pancreatic collections: a multicenter, prospective, single-arm phase 2 study. *Arch Surg* 2010; 145(9):817-25
- 46.- Gluck M, Ross A, Irani S, et al. Endoscopic and percutaneous drainages of symptomatic walled-off pancreatid necrosis reduces hospital stay and radiographic resources. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8(12):1083-8
- 47.- Alder DG, Chari ST, Dahl TJ, et al. Conservative management of infected necrosis complicating severe acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98(1):98-103
- 48.- Runzi M, Niebel W, Goebell H, et al. Sever acute pancreatitis: nonsurgical treatment of infected necroses. *Pancreas* 2005; 30:195-199
- 49.- Lee JK, Kwak KK, Park JK, et al. The efficacy of nonsurgical treatment of infected pancreatic necrosis. *Pancreas* 2007;34(4):399-404
- 50.- Wittau M, Scheele J, Götz I, et al. Changing role of surgery in necrotizing pancreatitis: a single-center experience. *Hepatogastroenterology* 2010;57(102-103):1300-4